

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-185618

(43)Date of publication of application : 03.07.2003

(51)Int.Cl.

G01N 27/327

G01N 27/416

(21)Application number : 2001-380021

(71)Applicant : MATSUSHITA ELECTRIC IND CO  
LTD

(22)Date of filing : 13.12.2001

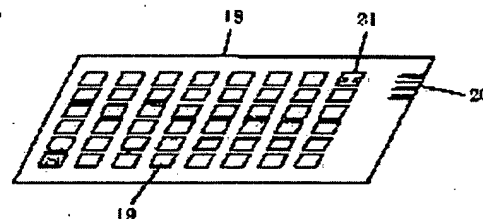
(72)Inventor : TAKAYAMA YOSHIHISA  
YOSHIDA FUMIAKI  
SAWADA YUKINOBU  
NISHIOKA TAKASHI  
FUKUYAMA TERUAKI  
KAWAMOTO KATSUAKI

## (54) METHOD FOR MANUFACTURING BIOSENSOR

## (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To solve the problem that it is impossible to perform the total control or guarantee of the sensitivity of a biosensor group because the quality guarantee of a biosensor is performed heretofore by a sampling method using a statistical technique and, since only the sampling method is adapted to completed products, all of products in a manufacturing process must be subjected to disposal treatment when a measuring result is deviated from a quality guarantee range.

SOLUTION: A biosensor manufacturing process is constituted so that the reaction of a liquid sample and a reagent is detected using an acting electrode 1 and a counter electrode 2 both of which are formed on an insulating substrate, and the component in the liquid sample is analyzed. The process includes a step for forming a resist layer 6 regulating the contact area of the acting electrode 1 with the liquid sample, and a step for measuring the contact area 14 regulated by the resist layer 6. The measuring result is successively fed back to the process for regulating the contact area 14.



## LEGAL STATUS.

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of  
rejection]

[Kind of final disposal of application other than

the examiner's decision of rejection or  
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of  
rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-185618

(P2003-185618A)

(43) 公開日 平成15年7月3日 (2003.7.3)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

テマコード\* (参考)

G 0 1 N 27/327

G 0 1 N 27/30

3 5 3 Z

27/416

3 5 3 F

3 5 3 R

27/46

3 3 8

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願2001-380021(P2001-380021)

(71) 出願人 000005821

松下電器産業株式会社

大阪府門真市大字門真1006番地

(22) 出願日 平成13年12月13日 (2001.12.13)

(72) 発明者 高山 佳久

香川県高松市古新町8番地の1 松下寿電  
子工業株式会社内

(72) 発明者 吉田 文昭

香川県高松市古新町8番地の1 松下寿電  
子工業株式会社内

(74) 代理人 100097445

弁理士 岩橋 文雄 (外2名)

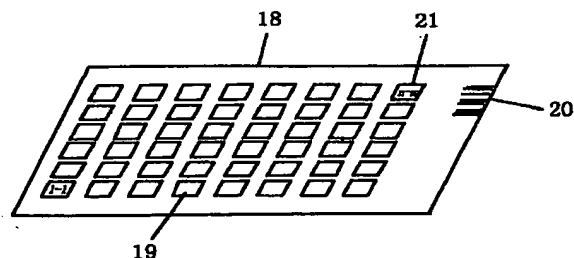
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 バイオセンサの製造方法

(57) 【要約】

【課題】 従来の方法では統計手法を用いた抜き取り法でバイオセンサの品質保証を行っているため、バイオセンサ群の感度を全数管理あるいは保証することは不可能である。さらに、完成した製品の中から抜き取り法でしか保証されておらず、測定結果が品質保証範囲から逸脱していた場合、製造工程中の仕掛かり製品を全て廃棄処理せざるを得ない。

【解決手段】 絶縁性の基板上に形成した作用電極1と対電極2とを用いて、液体試料と試薬との反応を検出し、液体試料中の成分を分析するようにしたバイオセンサの製造工程において、作用電極1の前記液体試料との接触面積14を規制するレジスト層6を形成する工程と、レジスト層6により規定された接触面積14を測定する工程とを備え、前記工程での測定結果に基づき接触面積14を規制する工程に逐次フィードバックするようにした。



(2)

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 絶縁性の基板上に形成した作用電極と対電極とを用いて、液体試料と試薬との反応を検出し、前記液体試料中の成分を分析するようにしたバイオセンサの製造工程において、前記作用電極の前記液体試料との接触面積を規制するレジスト層を形成する工程と、前記レジスト層により規定された接触面積を測定する工程とを備え、前記工程での測定結果に基づき接触面積を規制する工程に逐次フィードバックするようにしたことを特徴とするバイオセンサの製造方法。

【請求項2】 定型寸法内に形成された全センサのアドレス情報を取得する工程と、測定した接触面積に応じて全センサの感度情報を取得する工程と、前記感度情報毎に全センサを個別選別する工程とを具備することを特徴とする請求項1に記載のバイオセンサの製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、液体試料中の測定成分について、迅速かつ高精度な定量を実施するためのバイオセンサの製造方法に関するものであり、特にバイオセンサの性能を製造工程中に非破壊で判定することにより、同一品質のバイオセンサを安定して生産できるという特徴を有するものである。

【0002】

【従来の技術】スクロース、グルコースなど糖類の定量分析法として、旋光度計法、比色法、還元滴定法、各種クロマトグラフィーを用いた方法等が開発されている。しかし、これらの方法は、いずれも糖類に対する特異性があまり高くないので精度が悪かった。旋光度計法によれば、操作は簡便であるが操作時の温度の影響を大きく受けるため、一般の人が家庭などで簡易に糖類を定量する方法としては適切ではなかった。

【0003】ところで近年、酵素の有する特異的触媒作用を利用した種々のタイプのバイオセンサが開発されている。

【0004】以下に、試料液中の基質定量法の一例として、グルコースの定量法について説明する。電気化学的なグルコースの定量法としては、グルコースオキシダーゼ（EC1. 1. 3. 4:以下GODと略す）と酵素電極あるいは過酸化水素電極とを使用して行う方法が一般的に知られている。（例えば、鈴木周一編「バイオセンサ」講談社）。GODは酸素を電子受容体として、基質であるβ-D-グルコースをD-グルコノ-δ-ラクトンに選択的に酸化する。酸素の存在下でGODによる酸化還元過程において、酸素が過酸化水素に還元される。この酸素の減少量を計測するかあるいは過酸化水素電極によって過酸化水素の増加量を計る。酸素の減少量及び過酸化水素の増加量は、試料中のグルコース含有量に比例するので、酸素の減少量または過酸化水素の増加量からグルコースを定量することができる。上記の方法はそ

2

の反応過程からも推測できるように、測定結果は試料液に含まれる酸素濃度の影響を大きく受ける欠点があり、さらに試料液に酸素が存在しない場合には測定が不可能となる。

【0005】そこで酸素を電子受容体として用いず、フェリシアン化カリウム、フェロセン誘導体、キノン誘導体等の有機化合物や金属錯体を電子受容体として用いる新しいタイプのグルコースセンサーが開発されてきた。このタイプのセンサーでは、酵素反応の結果生じた電子受容体の還元体を電極上で酸化することにより、その酸化電流から試料液中に含まれるグルコース濃度が求められる。このような有機化合物や金属錯体を酸素の代わりに電子受容体として用いることで、既知量のGODとそれらの電子受容体を安定な状態で正確に電極上に担持させて反応層を形成することが可能となる。この場合、反応層を乾燥状態に近い状態で電極系と一体化させることもできるので、この技術に基づいた使い捨て型のグルコースセンサーが近年多くの注目を集めている。

【0006】図4は上述のような従来の血糖値測定用のバイオセンサを示す分解斜視図であり、図5はその断面図である。ポリエチレンテレフタレートのような絶縁基板5上には、電極となる作用電極1、対電極2、ならびに両極を絶縁保護するためのレジスト層6が印刷形成され、これら電極上にはグルコースオキシダーゼと電子受容体を含む試薬層11とさらに試薬層11上に卵黄レシチンなどからなる界面活性剤層12とが形成されている。

【0007】そしてある量の血液を採取し、採取した血液と試薬層11との反応により生じる電流値を上記電極で検出するためのキャビティ13を形成するため、電極及び試薬上の部分を細長く切り欠いたスパーサ8と、空気逃げ穴10を形成したカバー7とを絶縁基板5上に貼り合わせている。

【0008】このような構成のバイオセンサにおいて、血液は吸引口9からキャビティ13内に導入され、電極と試薬のある位置まで導かれる。そして電極上での血液と試薬との反応により生じる電流値は、リード3、4を通じて図示しない外部の測定装置に接続して読み取られる。

【0009】従来からこのような構成のバイオセンサは同一性能のバイオセンサを大量に生産するために、一定寸法のシート上に印刷等の手段を用いて、1回の動作で複数（n行×m列）個のバイオセンサが生産できるような工夫がなされている。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】このように作製されたバイオセンサは、その構成から一度使用されたバイオセンサは繰り返し使用することが出来ないため、性能あるいは品質を保証するために、大量に生産されたバイオセンサ群を母集団として、AQL等の統計手法を用いた抜

(3)

3

き取り法により性能を保証している。

【0011】具体的に、血液中の血糖値を測定するグルコースセンサの製造工程ならびに品質検査方法の一例を図6に示す。

【0012】グルコースセンサはまず、定型寸法に形成された定型基材を1単位として製造工程内を搬送される。前工程では、イオナイザ等の処理によりコンタミネーションの付着防止およびクリーニングを行った後、スクリーン印刷等の手段により作用電極および図示しない対電極を形成する（作用電極作成）。印刷された電極材料を乾燥させた後、接触面積規制のため、レジスト層をスクリーン印刷等の手段で作成する（接触面積規制）。次いで、図示しない試薬層をグルコースセンサの所定位置に形成するとともにスペーサ、カバーを順次張り付けた後、プレス機により個別センサに分離される（分離）。

【0013】分離されたグルコースセンサ群は、その状態ではセンサ感度が判っていないため、血糖値が既知の血液あるいはグルコース濃度標準液を、大量に生産されたグルコースセンサ群の母集団から規定数量の血糖値センサに吸引させ、測定機からの測定値を読み取る。次に、得られた規定数量の測定値の絶対値および変動係数から、母集団すべてのグルコースセンサ群の性能を保証している。

【0014】従って、上記の方法ではバイオセンサ群の全数を管理あるいは保証することは不可能であり、バイオセンサ群の一部には真の値とは異なった測定値を示すバイオセンサを含んでいる可能性があるといった課題を有している。

【0015】特にバイオセンサ感度を左右する製造条件として、接触面積規制工程があるが、スクリーン印刷法を例に取った場合、その製造条件は時系列的に変化し、結果、センサ感度にばらつきを与えていた。

【0016】さらにバイオセンサ群の性能は、完成した製品の中から抜き取り法でしか保証されていないこともあり、測定結果が品質保証範囲から逸脱していた場合、製造工程中の仕掛かり製品を全て廃棄処理せざるを得なくなり、製造部門では非常に大きい品質リスクを背負っている。

【0017】

【課題を解決するための手段】上記課題を解決するために、本発明のバイオセンサの製造方法は、作用電極と液体試料との接触面積を規制するレジスト層を作用電極上に形成する工程と、このレジスト層により規定された作用電極の開口面積、すなわち前記接触面積を測定する工程とを備え、この測定結果の情報を逐次、接触面積を規制する工程にフィードバックさせることにより、ばらつきが少なく、高品質なセンサ性能を保てるようにしたものである。

【0018】

4

【発明の実施の形態】本発明の請求項1に記載のバイオセンサの製造方法は、絶縁性の基板上に形成した作用電極と対電極とを用いて、液体試料と試薬との反応を検出し、前記液体試料中の成分を分析するようにしたバイオセンサの製造工程において、前記作用電極の前記液体試料との接触面積を規制するレジスト層を形成する工程と、前記レジスト層により規定された接触面積を測定する工程とを備え、前記工程での測定結果に基づき接触面積を規制する工程に逐次フィードバックするようにしたことを特徴としたものであり、これによれば、予めバイオセンサの目標感度を設定することにより、自動的にバイオセンサ群の製造及び感度制御が可能となるため、従来工程で必要であった破壊検査による感度確認手段あるいは代表値による品質保証手段を取る必要がなくなる。さらにバイオセンサ製造工程途中で変化する工程条件の影響によるセンサ感度ばらつきにも、感度情報をフィードバックする事で製造条件を順次対応できるため、製造工程内仕掛かり製品の廃棄リスクが大幅に減少するバイオセンサの製造方法を提供できる。

【0019】次に、本発明の請求項2に記載されたバイオセンサの製造方法は、定型寸法内に形成された全センサのアドレス情報を取得する工程と、測定した接触面積に応じて全センサの感度情報を取得する工程と、前記感度情報毎に全センサを個別選別する工程とを具備することを特徴とする請求項1に記載のバイオセンサの製造方法であり、全センサアドレス毎の接触面積を事前に取得することで、定型寸法で作成されたバイオセンサ群を各バイオセンサに分離すると同時にセンサ感度毎の選別が可能となることから、各感度におけるバイオセンサの混入が防止できると同時に、製造歩留まりも向上することが可能となる。

【0020】（実施の形態1）以下、本発明の請求項1及び請求項2に記載された発明の実施の形態について、図1、図2、図3を用いて説明する。

【0021】図1は本発明のバイオセンサ製造工程フローをチャート化したものであり、図2はバイオセンサ上に形成された作用電極の検体との接触面積を測定する装置概念図であり、図3は一定寸法に裁断した定型基材上のバイオセンサ配置とアドレス情報を示したものである。

【0022】図1は本発明のバイオセンサ製造工程フローをチャート化したものであり、図2はバイオセンサ上に形成された作用電極の検体との接触面積を測定する装置概念図であり、図3は一定寸法に裁断した定型基材上のバイオセンサ配置とアドレス情報を示したものである。予めバイオセンサの基材となる絶縁基板5を一定寸法に裁断した定型基材18を、イオナイザ等の処理によりコンタミネーションの付着防止およびクリーニングを行う（前工程）。次いで作用電極1および図示しない対電極2をスクリーン印刷法などの手段を用いて定型基材18上にn行×m列のバイオセンサ配線を形成する（作用電極作成）。印刷された電極材料を温風乾燥機等の装置を用い乾燥させた後、接触面積規制のため、同じくレジスト材料をスクリーン印刷法等の手段を用いて作成する（接触面積規制）。乾燥処理が施されたバイオセンサには、検体が接触する面積が規制される。次いで、例え

(4)

5

ば図2に示された概念図のような光学測定等の手段により前記接触面積を測定（面積測定）する。具体的には、作用電極1上に開口した液体試料との接触部14の面積をその輝度を用いて面積測定するのだが、定型基材18上には $n \times m$ 個のバイオセンサが形成されている。製造工程において定型基材18は各作業工程においては予め設定された作業速度（タクト）で処理され次工程に進むため、測定～演算処理はパーソナルコンピュータやワークステーションなどの電算機器の処理能力でそのタクトが決まる。現在では絶縁基板の工程における進行方向（仮に $n$ 個方向）にカメラを $n$ 個同列に配置し、タクトのバランスを取っている。

【0022】また照明17による照射範囲は、バイオセンサ上の対電極を含むように設定されているがここで重要なことは、バイオセンサから反射された反射光量を出来る限り少なくし、よりコントラストにおけるダイナミックレンジ幅を広げることである。つまり、カメラ光学系において、その焦点が合った位置近傍に遮光板16を設置することにより、面積判定に必要且つ最低の光量或いは最適な情報が得られるものである。作用電極上に接触部面積を規制するレジスト層の面積を意図的に変更させた上で、グルコース標準液を用いて測定したグルコース値との相関を調べたところ、グルコース測定値も同様な分布を示し、それらの相関係数は0.9683と非常に高いものであった。標準液に対する測定値の変動量により、グルコースセンサの感度は数学的に補正されるため、接触部面積を測定することにより間接的に且つ非破壊でグルコースセンサの感度が決定できるものである。得られた面積データから各バイオセンサ感度を演算、判定（感度演算）する。感度データは逐次前工程である接触面積規制工程にフィードバックされ、事前に設定した目標感度に対し差違があれば接触面積規制工程条件を自動的に変更する事により自動修正され、設定通りの感度を持つバイオセンサ群が生産できる。接触面積規制工程にスクリーン印刷法を用いた場合、例えばスキージ印刷圧力値あるいは印刷圧力バランス、スキージ移動速度、ギャップ等を制御することでレジスト層による接触面積を規制する事は容易に実現できる。これまで接触面積を規制する工程にスクリーン印刷法を用いた場合、フィードバック工程が無かった場合においては経験的に8時間毎のスクリーン版交換でその接触面積の許容範囲を定めていた。しかし本発明により2時間毎にフィードバックルーチンを回すことにより、24時間以上印刷条件を作業者が確認することなく無人化ラインが構築できた。

【0023】このように本発明によれば、バイオセンサの製造工程中に全バイオセンサ毎の面積データを取得→フィードバック→作業条件修正を自動で行うことにより、目標感度のバイオセンサを自動化できる製造方法及び製造工程が実現できる。

【0024】（実施の形態2）さらに本発明の請求項2

6

に記載された発明の実施の形態について、同じく図1、図2、図3を用いて説明する。図3において18は一定寸法に裁断された定型基材であり、19は各バイオセンサを示す。20は各定型基材18毎に分類されるID領域であり、21は各バイオセンサ19毎に規定されたアドレス番号を示すものである。図1中の工程において感度演算手段により取得された全センサ毎の感度データは、図示しない工程内PC若しくはサーバーに一時保存される。定型基材内に $n$ 行 $\times$  $m$ 列個作成されたバイオセンサ群はプレス等の手段により各バイオセンサ単体に分離される（分離）。ここで、バラバラに分離されたバイオセンサ群は、工程内PC若しくはサーバーからの個別データにより、各接触面積毎、言い換えれば感度毎に選別（選別）され出荷（出荷）される。

【0025】このように本発明によれば、バイオセンサの製造工程中全バイオセンサ毎の感度データを取得することにより、後工程である選別が容易に自動化できる製造方法及び製造工程が実現できる。

【0026】なお本実施例において、接触面積規制手段をスクリーン印刷法を用いて説明したが何もスクリーン印刷法に限定されるものでなく、例えばレーザー光源による接触面積規制法もそのレーザーパワーの減衰により接触面積の増減が生じるため、時系列的に作業条件が変化するあらゆる作業・手段において本発明は適用できるものである。

【0027】

【発明の効果】以上のように本発明のバイオセンサの製造方法によれば、これまでの手法では不可能だった製造工程における品質保証生産が可能となり、さらに従来法での品質保証手段において測定結果が品質保証範囲から逸脱していた場合、製造工程中の仕掛かり製品を全て廃棄処理せざるを得なくなり、製造部門では非常に大きい品質リスクを背負っていたが、製造工程内仕掛かり製品の廃棄リスクが大幅に減少し且つ生産歩留まりが非常に高いバイオセンサの製造方法が提供できる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の実施の形態1および2におけるバイオセンサの製造工程図

【図2】本発明の実施の形態におけるバイオセンサの接触面積測定概略図

【図3】本発明の実施の形態2におけるバイオセンサの概略図

【図4】従来の血糖値測定用のバイオセンサを示す分解斜視図

【図5】従来の血糖値測定用のバイオセンサを示す断面図

【図6】従来の血糖値測定用のバイオセンサの製造工程図

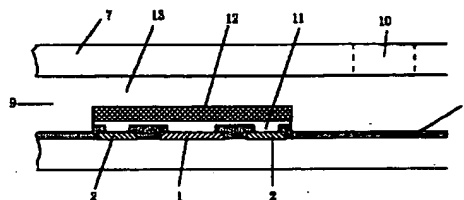
【符号の説明】

1 作用電極



(6)

【図5】



フロントページの続き

(72) 発明者 沢田 幸延  
 香川県高松市古新町8番地の1 松下寿電  
 子工業株式会社内

(72) 発明者 西岡 孝  
 香川県高松市古新町8番地の1 松下寿電  
 子工業株式会社内

(72) 発明者 福山 照章  
 香川県高松市古新町8番地の1 松下寿電  
 子工業株式会社内

(72) 発明者 川本 克明  
 香川県高松市古新町8番地の1 松下寿電  
 子工業株式会社内